

932.1336

UNITED STATES PATENT AND TRADEMARK OFFICE

Re: Application of: Antonio COSME GÓMEZ, et al.
Serial No.: Not yet known
Filed: Herewith
For: ADDITION SALTS OF AZITHROMYCIN AND
CITRIC ACID AND PROCESS FOR PREPARING
THEM

**LETTER RE PRIORITY AND
SUBMISSION OF PRIORITY DOCUMENT**

Commissioner for Patents
P. O. Box 1450
Alexandria, VA 22313-1450

November 29, 2005

Dear Sir:

Applicant hereby claims the priority of Spanish Patent Application No. P-200301340 filed May 29, 2003 through International Patent Application No. PCT/IB2004/001728 filed May 26, 2004, a certified copy of which is submitted herewith, together with a verified English language translation thereof.

Respectfully submitted,

By:



Noam R. Pollack
Reg. No. 56,829

Steinberg & Raskin, P.C.
1140 Avenue of the Americas, 15th Floor
New York, NY 10036-5803
Telephone: (212) 768-3800
Facsimile: (212) 382-2124
E-mail: sr@steinberggraskin.com

PCT/IB 04/01720
(28.05.04)

REC'D 28 JUN 2004
WIPO
PCT



MINISTERIO
DE INDUSTRIA, TURISMO
Y COMERCIO



Oficina Española
de Patentes y Marcas

**PRIORITY
DOCUMENT**
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH RULE 17.1(a) OR (b)

CERTIFICADO OFICIAL

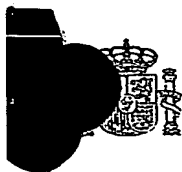
Por la presente certifico que los documentos adjuntos son copia exacta de la solicitud de PATENTE de INVENCION número 200301340, que tiene fecha de presentación en este Organismo el 29 de Mayo de 2003.

Madrid, 10 de Mayo de 2004

El Director del Departamento de Patentes
e Información Tecnológica.

P.D.

CARMEN LENCE REIJA



MINISTERIO
DE CIENCIA
Y TECNOLOGIA



Of
de



INSTANCIA DE SOLICITUD

NÚMERO DE SOLICITUD

P200301340

29 MAIG 2003

(1) MODALIDAD

☒ PATENTE DE INVENCION ☐ MODEL

(2) TIPO DE SOLICITUD

- ☐ ADICIÓN A LA PATENTE
☐ SOLICITUD DIVISIONAL
☐ CAMBIO DE MODALIDAD
☐ TRANSFORMACIÓN SOLICITUD PATENTE EUROPEA
☐ PCT: ENTRADA FASE NACIONAL

(3) EXPED. PRINCIPAL O DE ORIGEN:
MODALIDAD

NÚMERO SOLICITUD

FECHA SOLICITUD

FECHA Y HORA DE PRESENTACIÓN EN LA O.E.P.M.

13:22

FECHA Y HORA PRESENTACIÓN EN LUGAR DISTINTO O.E.P.M.

(4) LUGAR DE PRESENTACIÓN

BARCELONA

CÓDIGO

08

(5) SOLICITANTE(S): APELLIDOS O DENOMINACIÓN SOCIAL

NOMBRE

NACIONALIDAD

CÓDIGO PAÍS

DNI/CIF

CNAE

PYME

QUÍMICA SINTÉTICA, S. A.

ESPAÑOLA

ES

A28008167

OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS
Dpto. SECRETARÍA GENERAL

(6) DATOS DEL PRIMER SOLICITANTE

DOMICILIO C. de l'Acer, 24

LOCALIDAD BARCELONA

PROVINCIA BARCELONA

PAÍS RESIDENCIA ESPAÑA

NACIONALIDAD ESPAÑOLA

HEPROGRAFIA
Panamá, 1 - Madrid 28071

TELÉFONO

FAX

CORREO ELECTRÓNICO

CÓDIGO POSTAL 08004

CÓDIGO PAÍS ES

CÓDIGO NACIÓN ES

(7) INVENTOR (ES):

APELLIDOS

NOMBRE

NACIONALIDAD

CÓDIGO

PAÍS

COSME GOMEZ

ANTONIO

ESPAÑOLA

ES

PALOMO NICOLAU

FRANCISCO EUGENIO

ESPAÑOLA

ES

(8)

☐ EL SOLICITANTE ES EL INVENTOR

☒ EL SOLICITANTE NO ES EL INVENTOR O ÚNICO INVENTOR

(9) MODO DE OBTENCIÓN DEL DERECHO:

☒ INVENC. LABORAL

☐ CONTRATO

☐ SUCESIÓN

(9) TÍTULO DE LA INVENCION

SALES DE ADICION DE AZITROMICINA Y ACIDO CITRICO Y PROCEDIMIENTO PARA SU OBTENCION.

(11) EFECTUADO DEPÓSITO DE MATERIA BIOLÓGICA:

☐ SI

☐ NO

(12) EXPOSICIONES OFICIALES: LUGAR

FECHA

(13) DECLARACIONES DE PRIORIDAD:
PAÍS DE ORIGEN

CÓDIGO
PAÍS

NÚMERO

FECHA

(14) EL SOLICITANTE SE ACOGE AL APLAZAMIENTO DE PAGO DE TASAS PREVISTO EN EL ART. 162. LEY 11/86 DE PATENTES ☐

(15) AGENTE/REPRESENTANTE: NOMBRE Y DIRECCIÓN POSTAL COMPLETA. (SI AGENTE P.I., NOMBRE Y CÓDIGO) (RELLENSE, ÚNICAMENTE POR PROFESIONALES)

Ponti Sales, Adelaida, 388/3, Consell de Cent, 322, Barcelona, Barcelona, 08007, España

(16) RELACIÓN DE DOCUMENTOS QUE SE ACOMPAÑAN:

☒ DESCRIPCIÓN. Nº DE PÁGINAS: 11

☒ Nº DE REIVINDICACIONES: 27

☒ DIBUJOS. Nº DE PÁGINAS: 15

☐ LISTA DE SECUENCIAS Nº DE PÁGINAS: 0

☒ RESUMEN

☐ DOCUMENTO DE PRIORIDAD

☐ TRADUCCIÓN DEL DOCUMENTO DE PRIORIDAD

☒ DOCUMENTO DE REPRESENTACIÓN

☒ JUSTIFICANTE DEL PAGO DE TASAS DE SOLICITUD

☐ HOJA DE INFORMACIÓN COMPLEMENTARIA

☐ PRUEBAS DE LOS DIBUJOS

☐ CUESTIONARIO DE PROSPECCIÓN

☒ OTROS: DECL. INV. Y SOP. MAGNET.

FIRMA DEL SOLICITANTE O REPRESENTANTE

Adelaida Ponti Sales

Colegiado Nº 320

(VER COMUNICACIÓN)

FIRMA DEL FUNCIONARIO

NOTIFICACIÓN DE PAGO DE LA TASA DE CONCESIÓN:

Se le notifica que esta solicitud se considerará retirada si no procede al pago de la tasa de concesión; para el pago de esta tasa dispone de tres meses a contar desde la publicación del anuncio de la concesión en el BOPI, más los diez días que establece el art. 81 del R.D. 2245/1986

ILMO. SR. DIRECTOR DE LA OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

informacion@oepm.es

www.oepm.es

C/ PANAMÁ, 1 • 28071 MADRID

MOD. 3101 - 1 - EJEMPLAR PARA EL EXPEDIENTE

NO CUMPLIMENTAR LOS RECUADROS ENMARCADOS EN ROJO



MINISTERIO
DE CIENCIA
Y TECNOLOGÍA



Oficina Española
de Patentes y Marcas

NÚMERO DE SOLICITUD

200301340

FECHA DE PRESENTACIÓN

28 MAY 2003

RESUMEN Y GRÁFICO

RESUMEN (Máx. 150 palabras)

SALES DE ADICIÓN DE AZITROMICINA Y ÁCIDO CÍTRICO Y PROCEDIMIENTO PARA SU OBTENCIÓN

Dichas sales de adición tienen una relación molar entre azitromicina y ácido cítrico tal que proporciona un pH, en una disolución acuosa al 10%, comprendido entre 4,0 y 8,0.

El procedimiento para preparar dichas sales comprende: a) disolver azitromicina en un disolvente o mezcla de disolventes, b) añadir ácido cítrico,; y c) aislar el producto obtenido la sal por cristalización.

Las sales de adición de azitromicina y ácido cítrico son estables y solubles en medio acuoso, siendo útiles agentes antibacterianos y antiprotazoarios.

GRÁFICO

(VER INFORMACIÓN)

12

SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCION

21	NÚMERO DE SOLICITUD
P 200301340	
22	FECHA DE PRESENTACIÓN
29/05/2003	
62	PATENTE DE LA QUE ES DIVISORIA

31 NÚMERO		DATOS DE PRIORIDAD		32 FECHA	33 PAÍS
71 SOLICITANTE (S) QUÍMICA SINTÉTICA, S. A.					
DOMICLIO C. de l'Acer, 24 BARCELONA, BARCELONA, 08004, ESPAÑA			NACIONALIDAD ESPAÑOLA		
72 INVENTOR (ES) ANTONIO COSME GOMEZ, FRANCISCO EUGENIO PALOMO NICOLAU					
51 Int. Cl.			GRÁFICO (SÓLO PARA INTERPRETAR RESUMEN)		
54 TÍTULO DE LA INVENCION SALES DE ADICION DE AZITROMICINA Y ACIDO CITRICO Y PROCEDIMIENTO PARA SU OBTENCION.					
57 RESUMEN SALES DE ADICIÓN DE AZITROMICINA Y ÁCIDO CÍTRICO Y PROCEDIMIENTO PARA SU OBTENCIÓN Dichas sales de adición tienen una relación molar entre azitromicina y ácido cítrico tal que proporciona un pH, en una disolución acuosa al 10%, comprendido entre 4,0 y 8,0. El procedimiento para preparar dichas sales comprende: a) disolver azitromicina en un disolvente o mezcla de disolventes, b) añadir ácido cítrico,; y c) aislar el producto obtenido la sal por cristalización. Las sales de adición de azitromicina y ácido cítrico son estables y solubles en medio acuoso, siendo útiles agentes antibacterianos y antiprotazoarios.					

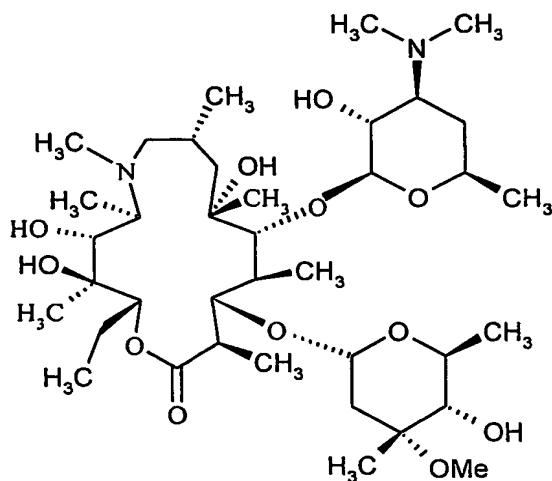
Sales de adición de azitromicina y ácido cítrico y procedimiento para su obtención

Campo de la técnica

La presente invención se refiere a nuevas sales de
5 adición de azitromicina y ácido cítrico, a su preparación,
a su utilización en formulaciones farmacéuticas, así como
a las disoluciones acuosas o hidroalcohólicas que las
contengan.

Antecedentes de la invención

10 La azitromicina o 9-deoxo-9a-aza-9a-metil-9a-
homoeritromicina A:



es un agente antibacteriano, de amplio espectro,
que fue descrito y patentado por Sour Pliva en la
15 solicitud yugoslava YU 000592 de 06/03/81, prioridad
reivindicada en la patente americana equivalente US
4.517.359.

Por otro lado, la patente europea EP 298650 describe
20 la azitromicina monohidrato y la azitromicina dihidrato.
En las patentes Chinas CN 1123279A, CN 1157824A y CN

1205338A, se describen métodos de preparación de sales de azitromicina con ácidos orgánicos e inorgánicos. En la publicación *J. Chem. Research (M)*, 1988, 1239-1261; *J. Chem. Research (S)*, 1988, 152-153, se describen el
5 dihidrocloruro, dihidroioduro, diacetato, diaspartato, diglucoheptonato y dilactobionato de azitromicina. La solicitud de patente WO 00/32203, describe el etanolato de azitromicina y la solicitud de patente europea EP 984020, un caltrato de isopropanol de azitromicina monohidrato. En
10 la solicitud de patente WO 02/094843 se describen distintas formas cristalinas de azitromicina, caracterizadas por el espectro de resonancia magnética nuclear de carbono 13 (^{13}C -NMR) y el espectro de difracción de Rayos X.

15 Es sabido que la azitromicina en medio ácido acuoso no es estable y, además, la azitromicina base es muy insoluble en agua.

Existe, por tanto, la necesidad de proporcionar
nuevas sales de adición de ácido de azitromicina solubles
20 en medio acuoso, que presenten al mismo tiempo propiedades adecuadas de estabilidad en fase sólida y en disolución.

Breve descripción de la invención

Es objeto de la presente invención proporcionar nuevas sales de adición de azitromicina y ácido cítrico,
25 solubles en medio acuoso, que presenten a la vez propiedades adecuadas de estabilidad en fase sólida y en disolución.

También es objeto de la presente invención proporcionar un procedimiento útil para la obtención de
30 dichas sales y su utilización con finalidad terapéutica.

Breve descripción de las figuras

La figura 1 muestra el espectro de difracción de Rayos X de Hidrógeno Citrato de azitromicina.

La figura 2 muestra el espectro de resonancia magnética nuclear de carbono 13 (^{13}C -NMR) en estado sólido de Hidrógeno Citrato de azitromicina.

La figura 3 muestra el espectro IR de Hidrógeno
5 Citrato de azitromicina, registrado en pastilla de KBr.

La figura 4 muestra el espectro de difracción de Rayos X de Hidrógeno Citrato de azitromicina.

La figura 5 muestra el espectro de resonancia magnética nuclear de carbono 13 (^{13}C -NMR) en estado sólido
10 de Hidrógeno Citrato de azitromicina.

La figura 6 muestra el espectro IR de Hidrógeno Citrato de azitromicina, registrado en pastilla de KBr.

La figura 7 muestra el espectro de difracción de Rayos X de Hidrógeno Citrato de azitromicina.

15 La figura 8 muestra el espectro de resonancia magnética nuclear de carbono 13 (^{13}C -NMR) en estado sólido de Hidrógeno Citrato de azitromicina.

La figura 9 muestra el espectro IR de Hidrógeno Citrato de azitromicina, registrado en pastilla de KBr.

20 La figura 10 muestra el espectro de difracción de Rayos X de Citrato de azitromicina.

La figura 11 muestra el espectro de resonancia magnética nuclear de carbono 13 (^{13}C -NMR) en estado sólido de Citrato de azitromicina.

25 La figura 12 muestra el espectro IR de Citrato de azitromicina, registrado en pastilla de KBr.

La figura 13 muestra el espectro de difracción de Rayos X de Citrato de azitromicina.

La figura 14 muestra el espectro de resonancia
30 magnética nuclear de carbono 13 (^{13}C -NMR) en estado sólido de Citrato de azitromicina.

La figura 15 muestra el espectro IR de Citrato de azitromicina, registrado en pastilla de KBr.

Descripción detallada de la invención

Los autores de la presente invención han encontrado, de manera sorprendente, nuevas sales de adición de azitromicina y ácido cítrico que presentan buena solubilidad en medio acuoso y buenas propiedades de estabilidad en fase sólida y en disolución.

En un primer aspecto, la presente invención se refiere a una nueva sal de adición de azitromicina y ácido cítrico, siendo la relación molar entre dicha azitromicina y dicho ácido cítrico tal que proporciona un pH, en una disolución acuosa al 10%, comprendido entre 4,0 y 8,0.

En una realización de la presente invención, dicha sal es el Hidrógeno Citrato de azitromicina, que se caracteriza por presentar una relación molar de azitromicina y ácido cítrico tal que proporciona un pH, en una disolución acuosa al 10%, comprendido entre 4,0 y 6,0.

A los efectos de la presente invención, salvo que expresamente se indique lo contrario, el porcentaje de la sal de adición de azitromicina y ácido cítrico en disolución acuosa está expresado en peso/peso o peso/volumen.

Preferiblemente, la sal Hidrógeno Citrato de azitromicina contiene hasta un 8% de agua, más preferentemente, hasta un 6%, en condiciones de humedad relativa del 40%.

Aún más preferiblemente, dicho Hidrógeno Citrato de azitromicina contiene, además, hasta un 3% de disolvente residual.

Ventajosamente, dicho Hidrógeno citrato de azitromicina, se caracteriza por presentar una relación molar de azitromicina y ácido cítrico cercana a la estequiométrica que proporciona un pH, en una disolución acuosa al 10%, de 5.

En una segunda realización de la presente invención, dicha sal es el Citrato de azitromicina que se caracteriza

por presentar una relación molar de azitromicina y ácido cítrico tal que proporciona un pH, en disolución acuosa al 10%, comprendido entre 6,0 y 8,0.

Preferiblemente, la sal Citrato de azitromicina
5 contiene hasta un 8% de agua, más preferentemente, hasta un 6%, en condiciones de humedad relativa del 40%.

Aún más preferiblemente, dicho Citrato de azitromicina contiene, además, hasta un 3% de disolvente residual.

10 Ventajosamente, dicho citrato de azitromicina presenta una relación molar de azitromicina y ácido cítrico de 3:2.

También ventajosamente, el citrato de azitromicina, de acuerdo con una realización preferible de la presente
15 invención, se presenta en forma amorfa.

El citrato de azitromicina de acuerdo con una realización de la presente invención se caracteriza por presentar una combinación química de una molécula de azitromicina por 2/3 de molécula de ácido cítrico
20 (químicamente, 3 moles de azitromicina y 2 moles de ácido cítrico), resultando en una sal neutra en donde los grupos básicos de la azitromicina (dos equivalentes) forman una sal con los grupos ácidos del ácido cítrico (3 equivalentes).

25 El citrato de azitromicina de la presente invención proporciona disoluciones acuosas a temperatura ambiente de hasta el 65% (p/p) con un pH entre 6,8 a 7,5.

Un segundo aspecto de la presente invención es proporcionar un procedimiento para preparar una sal de
30 adición de azitromicina y ácido cítrico, de acuerdo con el primer aspecto de la presente invención. Dicho procedimiento comprende: a) disolver azitromicina en un disolvente o mezcla de disolventes, b) añadir ácido cítrico,; y c) aislar el producto obtenido.

35 El ácido cítrico o ácido 2-Hidroxí-1,2,3-

propanotricarboxílico es un ácido carboxílico que presenta tres grupos COOH en su molécula.

La azitromicina presenta dos grupos Nitrógeno de naturaleza básica en su molécula y para el procedimiento de la presente invención puede utilizarse tanto la forma monohidratada como el dihidrato de azitromicina.

En una realización del procedimiento de la presente invención, se lleva a cabo la etapa (a) disolviendo azitromicina en forma monohidratada.

En otra realización, se lleva a cabo la etapa (a) disolviendo azitromicina en forma dihidratada.

A los efectos de la presente invención, salvo que expresamente se indique lo contrario, cuando se habla de disolver azitromicina en un disolvente o mezcla de disolventes debe entenderse cualquier grado de disolución, no siendo necesaria la disolución total del producto al inicio del proceso.

La sal de adición de azitromicina y ácido cítrico puede prepararse en prácticamente todo tipo de disolvente, si bien su formación es más difícil en aquellos disolventes donde ambas moléculas son insolubles, (por ejemplo en tolueno o heptano). Pueden utilizarse como disolventes: agua, alcoholes alifáticos C₁-C₆, lineales o ramificados, por ejemplo metanol, etanol, n-propanol, isopropanol, n-butanol, etc.; alcoholes cíclicos alifáticos, por ejemplo el ciclohexanol; dioles, por ejemplo etilenglicol, 1,2-propilenglicol, 1,3-propanodiol, 1,4-butanodiol, etc.; cetonas alifáticas C₁-C₆, lineales o ramificadas, por ejemplo acetona, metiletilcetona, metilisobutilcetona, etc.; cetonas alifáticas cíclicas, por ejemplo la ciclohexanona; ésteres alifáticos de cadena corta, por ejemplo el acetato de metilo o de etilo; éteres alifáticos de cadena corta, por ejemplo éter etílico, éter isopropílico, etc.; éteres alifáticos cíclicos, por ejemplo el tetrahidrofurano y el dioxano, o sus mezclas.

En una realización del procedimiento de la presente invención, se prepara la sal de Hidrógeno Citrato de azitromicina llevando a cabo en la etapa (c) el aislamiento de la sal por cristalización.

5 En la realización anterior resultan preferidos, independientemente o en conjunto, los siguientes aspectos: la azitromicina se selecciona entre el monohidrato o el dihidrato de azitromicina; las proporciones molares de azitromicina y ácido cítrico son cercanas a la
10 estequiométrica; los disolventes se seleccionan entre alcoholes, cetonas, ésteres o éteres o sus mezclas, preferentemente, etanol, acetona, acetato de metilo o tetrahidrofurano o sus mezclas; la temperatura de cristalización está comprendida entre 25° C y la de
15 reflujo del disolvente; y la mezcla se enfría a una temperatura comprendida entre 0° C y 25° C antes de separar los cristales.

Los espectros de Difracción de Rayos X, de resonancia magnética nuclear de carbono 13 (^{13}C -NMR) en estado sólido
20 y de IR sirven para identificar al Hidrógeno citrato de Citrato de azitromicina de acuerdo con el primer aspecto de la invención. Véanse las Figuras 1 a 9.

En otra realización del procedimiento de la presente invención, se prepara la sal citrato de azitromicina
25 llevando a cabo en la etapa (b) la adición de ácido cítrico en una cantidad tal que la relación molar entre la azitromicina y el ácido cítrico es 3:2.

Ventajosamente, cuando se prepara el citrato de azitromicina, se lleva a cabo en la etapa (c) el
30 aislamiento de la sal mediante la eliminación de disolvente.

En la realización anterior resultan preferidos, independientemente o en conjunto, los siguientes aspectos: la azitromicina se selecciona entre el monohidrato o el
35 dihidrato de azitromicina; los disolventes se seleccionan

entre agua, alcoholes, cetonas, ésteres o éteres, o sus mezclas, preferentemente, agua, etanol, acetona, acetato de metilo o tetrahidrofurano, o sus mezclas.

Los espectros de Difracción de Rayos X, de resonancia magnética nuclear de carbono 13 (^{13}C -NMR) en estado sólido y de IR sirven para identificar al Citrato de azitromicina producido de acuerdo a la invención. Véanse las Figuras 10 a 15.

Las nuevas sales de adición de azitromicina y ácido cítrico de la presente invención solubles en medio acuoso, que reúnen propiedades adecuadas de estabilidad en fase sólida y en disolución, son útiles como agentes antibacterianos y antiprotozoarios. Pueden ser administradas por vía oral, parenteral, tópica o rectal en el tratamiento o prevención de infecciones causadas por bacterias o protozoos.

Las nuevas sales de adición de azitromicina y ácido cítrico de la presente invención son especialmente útiles en la preparación de disoluciones acuosas o hidroalcohólicas de azitromicina que contienen hasta un 65% de la sal proporcionando un pH comprendido entre 4 y 8 y que son estables y no muestran la degradación química de azitromicina.

Para mayor comprensión de cuanto se ha expuesto se acompañan unos ejemplos en los que, esquemáticamente y sólo a título no limitativo, se representan realizaciones de la invención.

Ejemplos

Ejemplo 1. Obtención de Hidrógeno Citrato de azitromicina

En 100ml de acetona (contenido de agua según Karl-Fisher del 1 al 5%), se añaden 20g de azitromicina, se agita hasta disolución a temperatura ambiente. Se

adicionan 5,35g de ácido cítrico y se calienta la mezcla a reflujo. A continuación se enfría a 0-5°C, se filtra, se lava con acetona y se seca a vacío a 40°C para rendir 22,4g de Hidrógeno Citrato de azitromicina (contenido de agua según Karl-Fisher del 1,2% y contenido de acetona menor del 0,5%). El contenido en azitromicina determinado mediante HPLC es de 80% y el de ácido cítrico por valoración potenciométrica es del 20%, correspondiendo a la relación estequiométrica del hidrógeno citrato de azitromicina. La sal puede contener hasta un 8% de agua según el procedimiento de secado (a vacío, lecho fluido, estático), preferentemente 6%, en condiciones de humedad relativa del 40%. En las Figuras 1, 2 y 3 se muestran el espectro de difracción de Rayos X, el espectro de resonancia magnética nuclear de carbono 13 (^{13}C -NMR) en estado sólido y el espectro IR, registrado en pastilla de KBr, respectivamente.

Ejemplo 2. Obtención de Hidrógeno Citrato de azitromicina

En 50 ml de acetato de metilo, se adicionan 20g de azitromicina dihidrato y 3,5g de ácido cítrico monohidrato. Se calienta a reflujo, se enfría a temperatura ambiente, se filtra, se lava con acetato de metilo y se seca a vacío a 40°C. En las figuras 4, 5, y 6 se muestran el espectro de difracción de Rayos X, el espectro de resonancia magnética nuclear de carbono 13 (^{13}C -NMR) en estado sólido y el espectro IR, registrado en pastilla de KBr, respectivamente.

Ejemplo 3. Obtención de Hidrógeno Citrato de azitromicina

Siguiendo procedimiento descrito en el ejemplo 2 y sustituyendo el acetato de metilo por tetrahidrofurano, se obtiene hidrógeno citrato de azitromicina. En las figuras 7, 8 y 9 se muestran el espectro de difracción de Rayos X, el espectro de resonancia magnética nuclear de carbono 13

(^{13}C -NMR) en estado sólido y el espectro IR, registrado en pastilla de KBr, respectivamente.

Ejemplo 4. Obtención de Citrato de Azitromicina

5 Se disuelve, a temperatura ambiente, 20g de azitromicina dihidrato y 3,5g de ácido cítrico monohidrato en 50 ml de etanol, se filtra y se evapora a presión reducida el disolvente. Se obtienen 24,9g de un sólido blanco que contiene hasta un 2,0% de etanol y hasta un 7%
10 de agua. El espectro de difracción de Rayos X confirma que se trata de un producto amorfo (Fig. 10). En las figuras 10, 11 y 12 se muestran el espectro de difracción de Rayos X, el espectro de resonancia magnética nuclear de carbono
13 (^{13}C -NMR) en estado sólido y el espectro IR, registrado
15 en pastilla de KBr, respectivamente.

Ejemplo 5. Obtención de Citrato de Azitromicina

En 50ml de agua se añaden 20g de azitromicina
- dihidrato y 3,5g de ácido cítrico. Se agita a temperatura
20 ambiente y se filtra el material insoluble. La disolución se concentra a presión reducida hasta un KF de alrededor de 5%, resultando 23,1g de citrato de azitromicina. En las figuras XIII, XIV y XV se muestran el espectro de difracción de Rayos X, el espectro de resonancia magnética
25 nuclear de carbono 13 (^{13}C -NMR) en estado sólido y el espectro IR, registrado en pastilla de KBr, respectivamente.

Ejemplo 6. Obtención de disoluciones de Citrato de Azitromicina

30 Se preparan disoluciones de citrato de azitromicina por adición de 20g de azitromicina, 3,5g de ácido cítrico y la cantidad correspondiente de agua (35 a 94g de agua), se agita durante un tiempo que oscila entre 30 y 60
35 minutos, a temperatura ambiente y finalmente se filtra

para eliminar material insoluble. La disolución es estable a temperatura ambiente.

A pesar de que se han descrito y representado realizaciones concretas de la presente invención, es
5 evidente que el experto en la materia podrá introducir variantes y modificaciones, o sustituir los detalles por otros técnicamente equivalentes, sin apartarse del ámbito de protección definido por las reivindicaciones adjuntas.

REIVINDICACIONES

1.- Sal de adición de azitromicina y ácido cítrico,
5 siendo la relación molar entre dicha azitromicina y dicho
ácido cítrico tal que proporciona un pH, en una disolución
acuosa al 10%, comprendido entre 4,0 y 8,0

2. Sal de adición de azitromicina según la
10 reivindicación 1, caracterizada por el hecho de que es
Hidrógeno citrato de azitromicina

3. Sal de adición de azitromicina según la
reivindicación 1, caracterizada por el hecho de que es
15 citrato de azitromicina

4.- Sal de adición de azitromicina según la
reivindicación 1, caracterizada por el hecho de que
comprende hasta un 8% de agua.

20

5. Sal de adición de azitromicina según la
reivindicación 4, caracterizado por el hecho de que
comprende, además, hasta un 6% en peso de agua.

25 6. Sal de adición de azitromicina según la
reivindicación 1, que comprende, además, hasta un 3% de
disolvente residual.

7. Sal de adición de azitromicina según la 1 y 2,
30 caracterizada por el hecho de que la sal presenta una
relación molar de azitromicina y ácido cítrico tal que
proporciona un pH, en disolución acuosa al 10%,
comprendido entre 4,0 y 6,0.

8. Sal de adición de azitromicina según la 1 y 3, caracterizada por el hecho de que la sal presenta una relación molar de azitromicina y ácido cítrico tal que proporciona un pH, en disolución acuosa al 10%,
5 comprendido entre 6,0 y 8,0.

9. Sal de adición de azitromicina según la reivindicación 2 y 4, caracterizado por el hecho de que siendo la relación molar entre la azitromicina y el ácido
10 cítrico de 1:1 se proporciona un pH, en disolución acuosa al 10%, de 5.

10. Sal de adición de azitromicina según la reivindicación 3 y 5, caracterizado por el hecho de que la
15 relación molar de azitromicina y ácido cítrico es de 3:2.

11. Sal de adición de azitromicina según la reivindicación 3, caracterizada por el hecho de estar en forma amorfa.
20

12. Procedimiento para preparar una sal de adición de azitromicina y ácido cítrico según la reivindicación 1, caracterizado por el hecho de que comprende:

- 25
- a) disolver azitromicina en un disolvente o mezcla de disolventes;
 - b) añadir ácido cítrico; y
 - c) aislar el producto obtenido.

13. Procedimiento según la reivindicación 12, caracterizado por el hecho de que en la etapa a) se
30 disuelve azitromicina en forma monohidratada.

14. Procedimiento según la reivindicación 12, caracterizado por el hecho de que en la etapa a) se
35 disuelve azitromicina en forma dihidratada.

15.- Un procedimiento según la reivindicación 12
caracterizado porque el disolvente se selecciona entre:
agua, los alcoholes alifáticos C_1-C_6 , lineales o
5 ramificados, tales como metanol, etanol, n-propanol,
isopropanol, n-butanol; alcoholes cíclicos alifáticos, por
ejemplo el ciclohexanol; los dioles, tales como
etilenglicol, 1,2-propilenglicol, 1,3-propanodiol, 1,4-
butanodiol; las cetonas alifáticas C_1-C_6 , lineales o
10 ramificadas, tales como acetona, metiletilcetona,
metilisobutilcetona; las cetonas alifáticas cíclicas,
tales como la ciclohexanona; los ésteres alifáticos de
cadena corta, tales como el acetato de etilo; los éteres
alifáticos de cadena corta, tales como éter etílico, éter
15 isopropílico; los éteres alifáticos cíclicos, tales como
el tetrahidrofurano y el dioxano, o sus mezclas.

16.- Procedimiento según la reivindicación 15,
- caracterizado por el hecho de que se disuelve el
20 monohidrato o el dihidrato de azitromicina; el disolvente
se selecciona entre agua, alcoholes, cetonas, ésteres o
éteres, o sus mezclas, preferentemente, agua, etanol,
acetona, acetato de metilo o tetrahidrofurano, o sus
mezclas.

25

17. Procedimiento según cualquiera de las
reivindicaciones 12 a 16, para la preparación de Hidrógeno
citrato de azitromicina, caracterizado por el hecho de que
en la etapa b) se añade ácido cítrico en una cantidad tal
30 que la relación molar entre la azitromicina y el ácido
cítrico es cercana a la estequiométrica.

18. Procedimiento según cualquiera de las
reivindicaciones 12 a 17, para la preparación de Hidrógeno
35 citrato de azitromicina, caracterizado por el hecho de que

en la etapa c) se lleva a cabo el aislamiento de la sal por cristalización.

19. Procedimiento según la reivindicación 18, 5 caracterizado por el hecho de que dicha etapa c) comprende:

c-i) cristalizar a una temperatura de cristalización comprendida entre 25°C y la temperatura de reflujo del disolvente; y

10 c-ii) enfriar la mezcla a una temperatura comprendida entre 0°C y 25°C, antes de la separación de los cristales.

20. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 12 a 17, para la preparación de Citrato 15 de azitromicina, caracterizado por el hecho de que en la etapa b) se añade ácido cítrico en una cantidad tal que la relación molar entre la azitromicina y el ácido cítrico es de 3:2.

20 21. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 12 a 17 y 20 caracterizado por el hecho de que para la preparación de Citrato de azitromicina, en la etapa c) se lleva a cabo el aislamiento de la sal por eliminación del disolvente.

25

22.- Procedimiento para preparar disoluciones de una sal de adición de azitromicina y ácido cítrico según la reivindicación 1, en agua o mezclas hidroalcohólicas de hasta el 65%, que consiste en: disolver el citrato de 30 azitromicina en agua y filtrar la disolución obtenida.

23.- Procedimiento para preparar disoluciones de por lo menos una sal de adición de azitromicina y ácido cítrico, según la reivindicación 1, en agua o mezclas 35 hidroalcohólicas de hasta el 65%, que consiste en:

- a) disolver ambos componentes, azitromicina y ácido cítrico, por agitación a temperatura ambiente; y
- b) filtrar la disolución obtenida.

5

24. Sal de azitromicina según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11 para utilizar como agente antibacteriano.

10

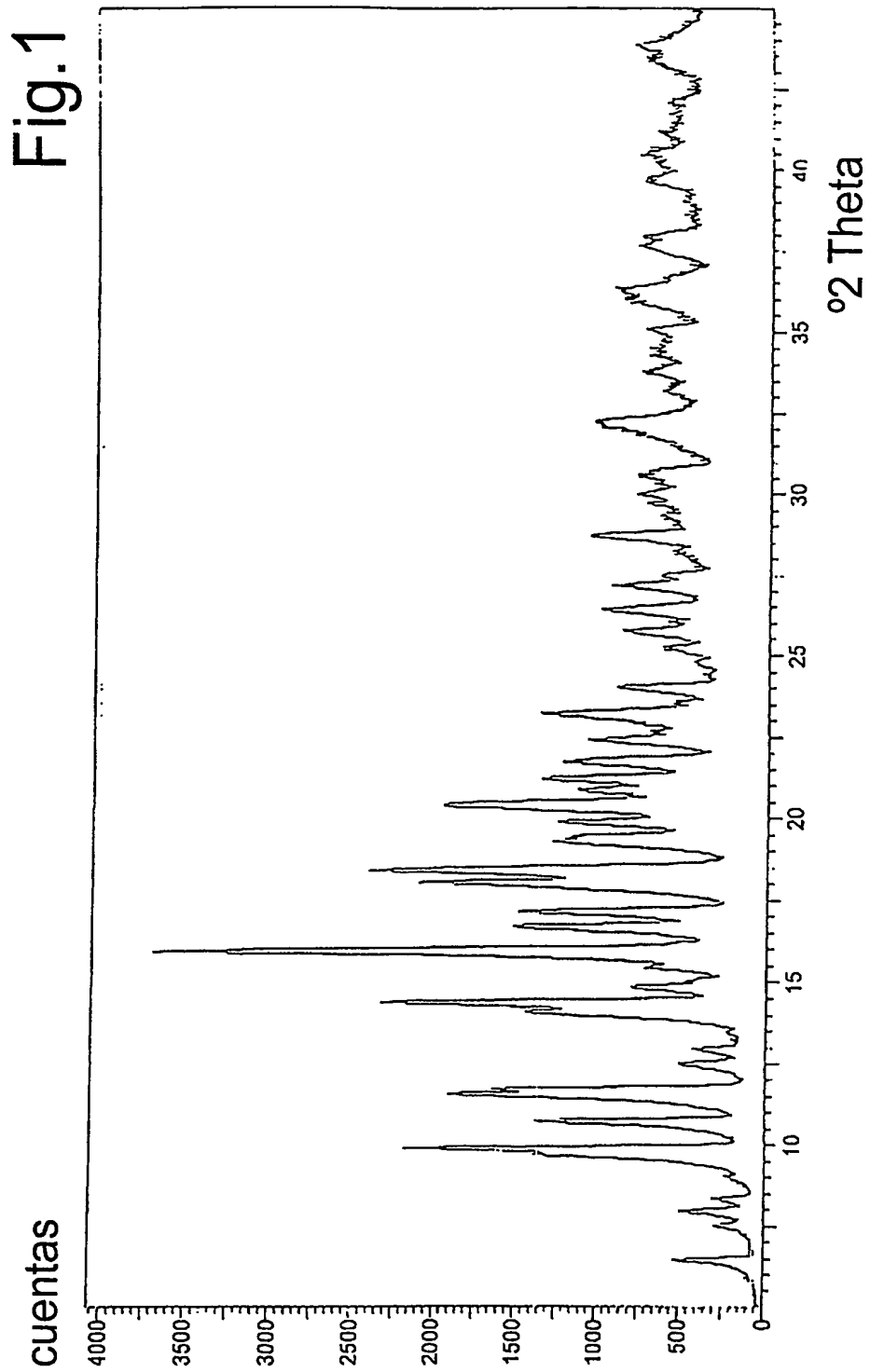
25. Sal de azitromicina según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11 para utilizar como agente antiprotozoario.

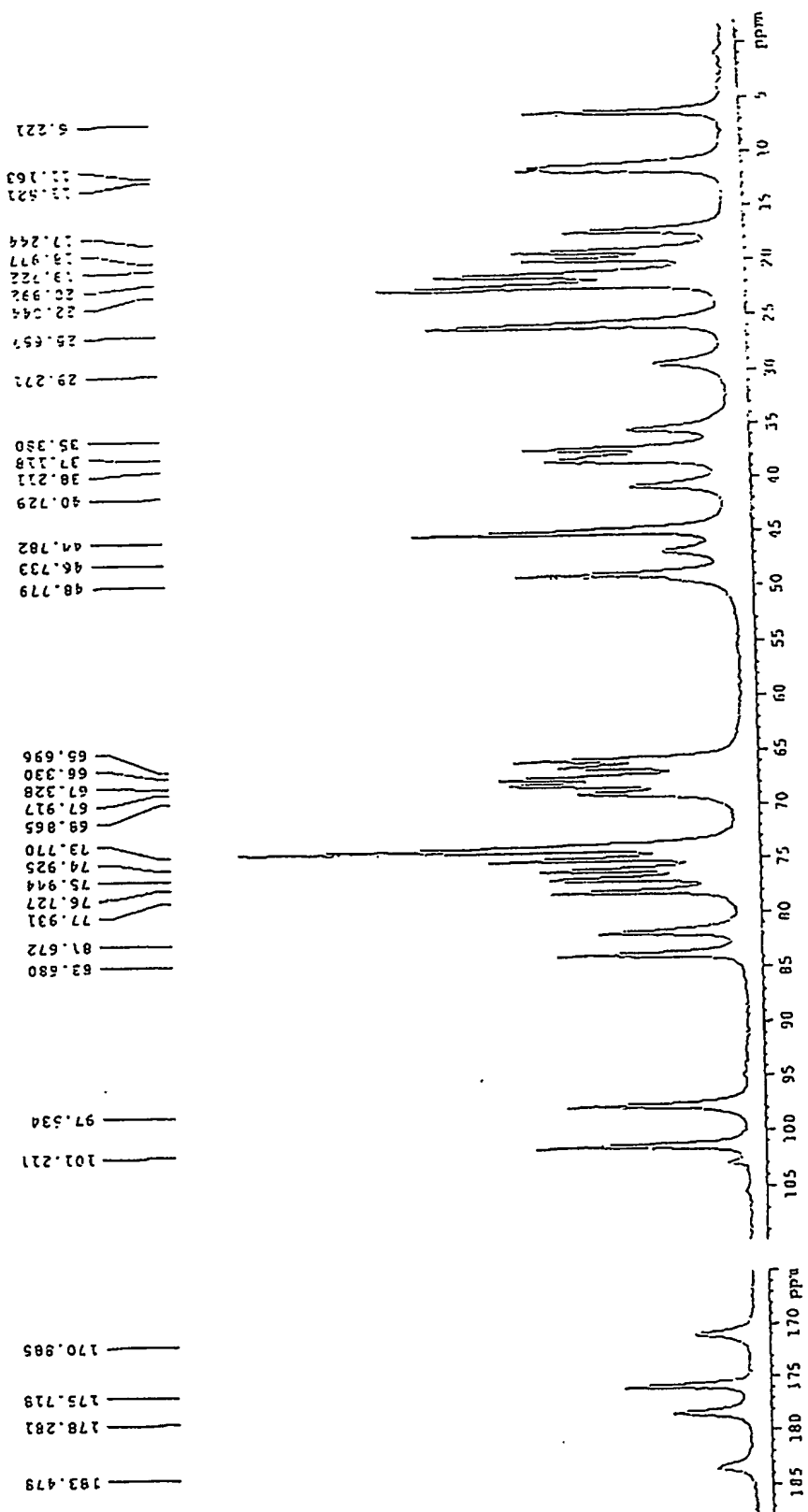
15

26. Utilización de una sal de azitromicina según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11 para la fabricación de un medicamento destinado al tratamiento de una infección causada por bacterias o protozoos.

20

27. Utilización de una sal de azitromicina según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11 para la fabricación de un medicamento destinado a la prevención de una infección causada por bacterias o protozoos.





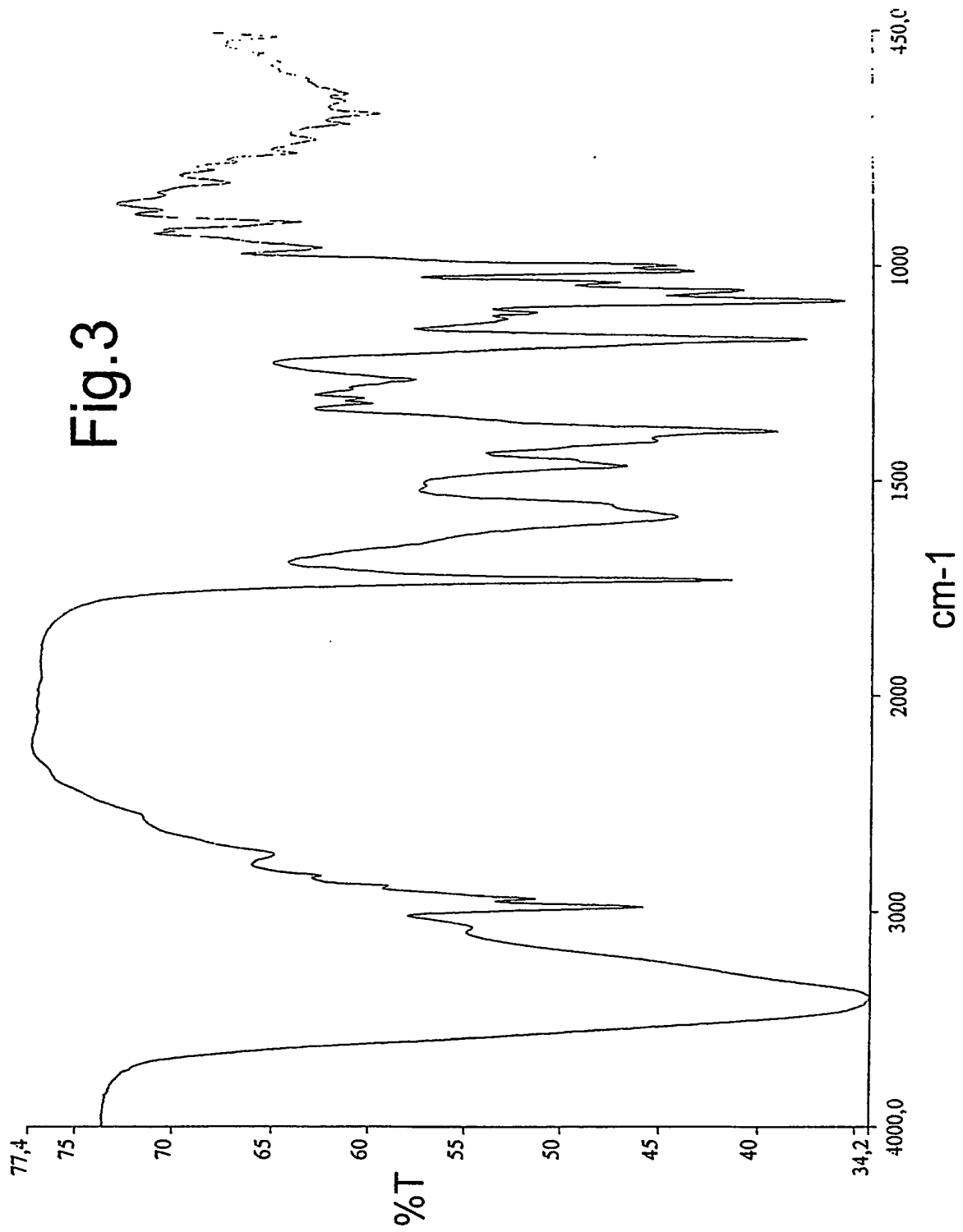
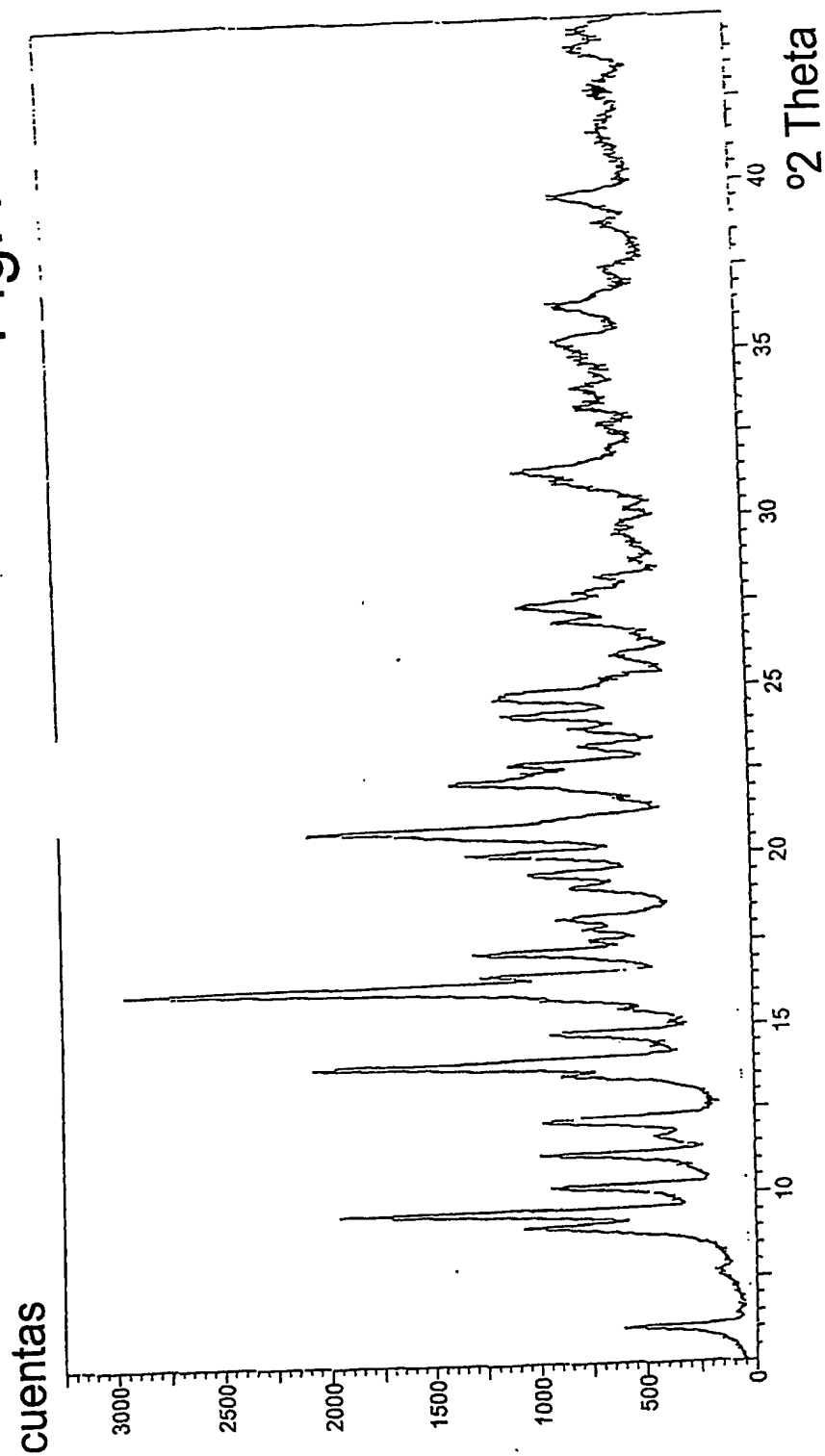


Fig.4



W499 0008 9 99

Fig.5

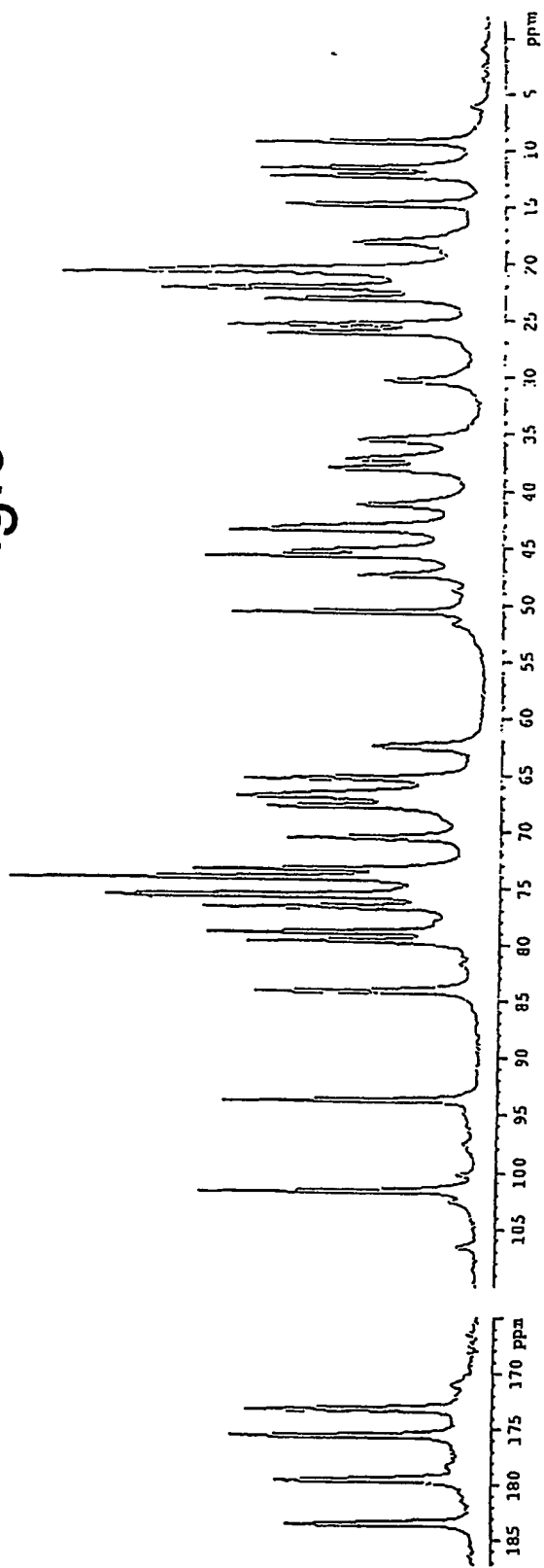
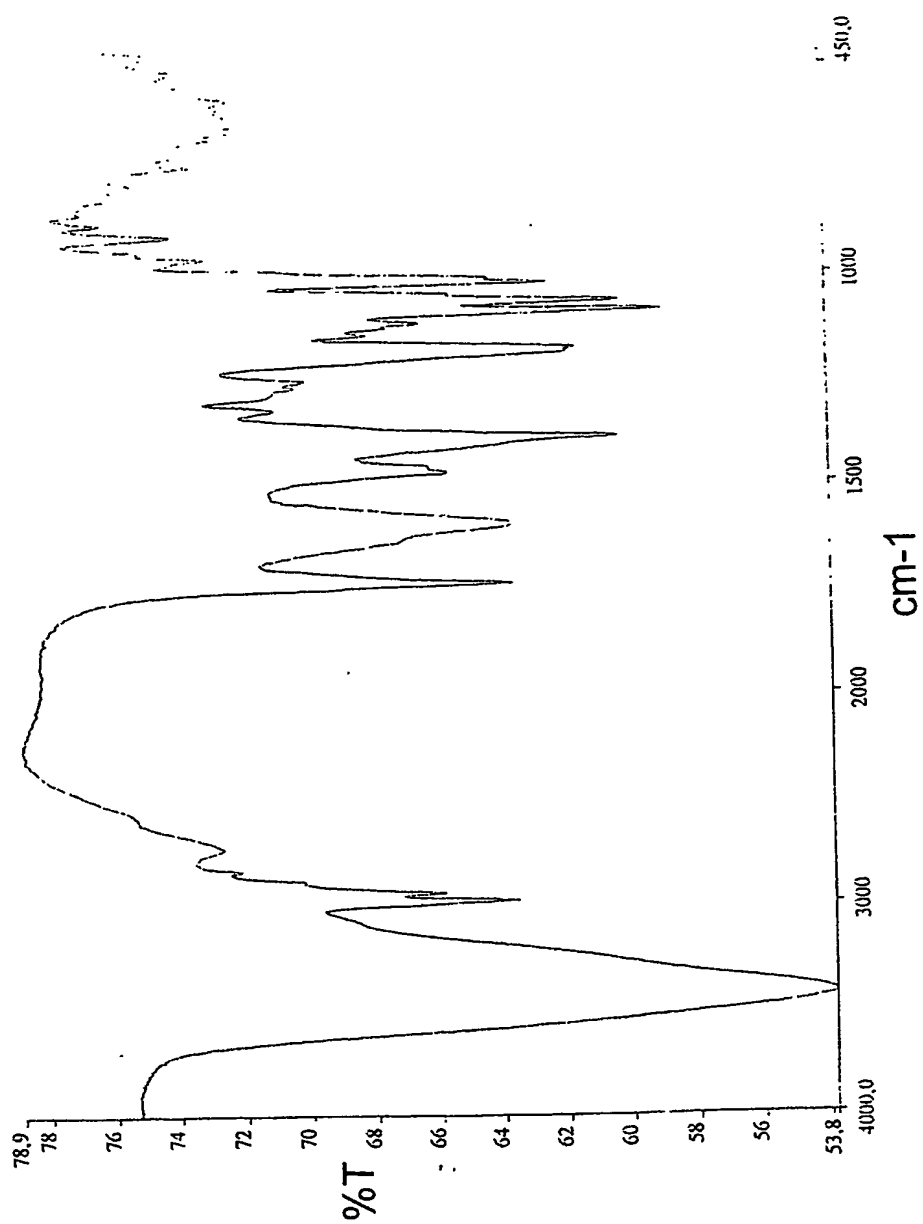


Fig.6



WJZ 0003 09

Fig.7

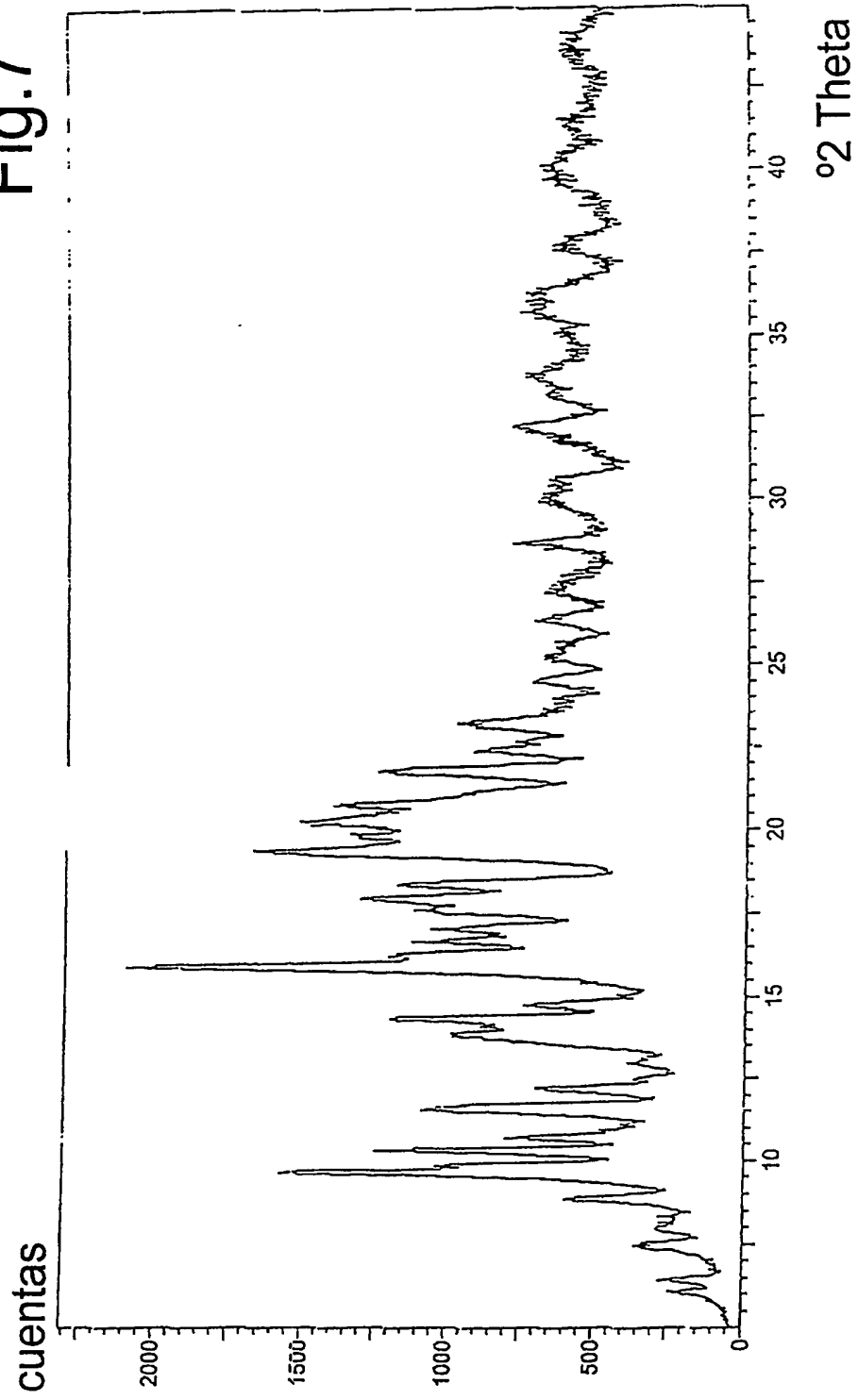
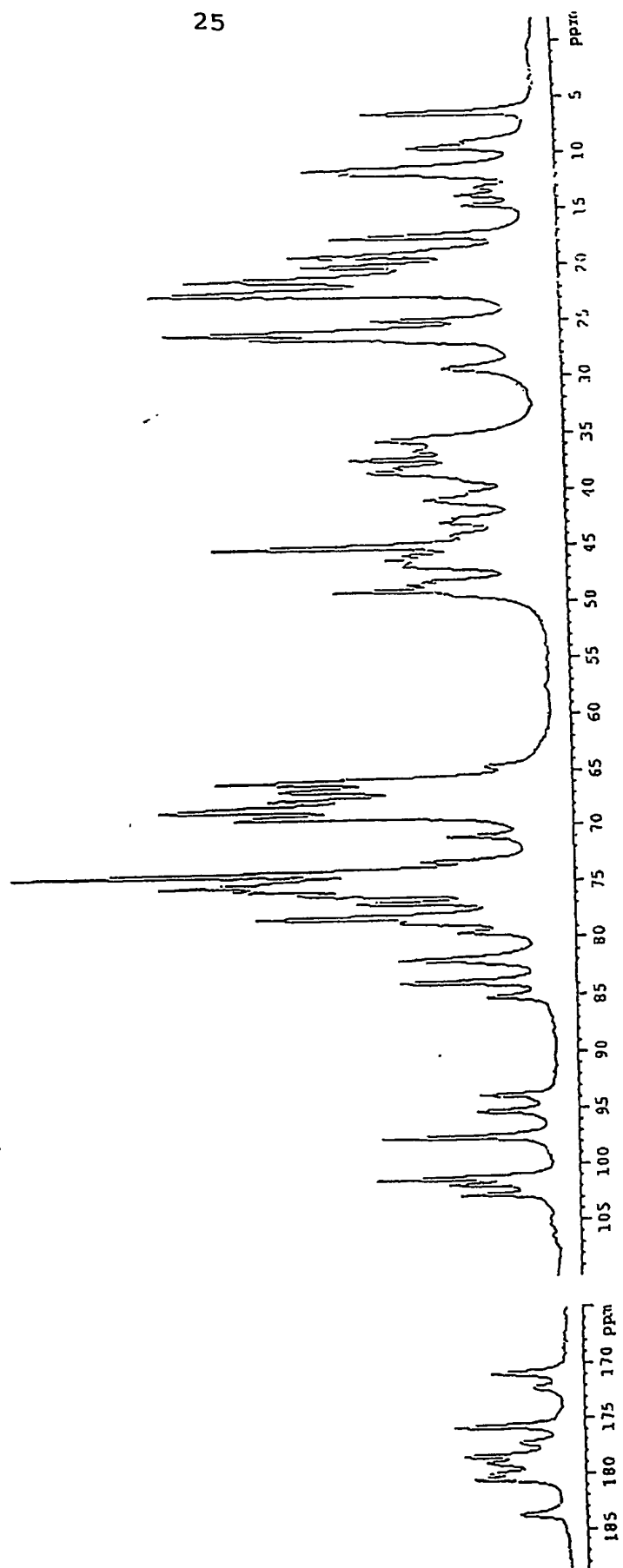
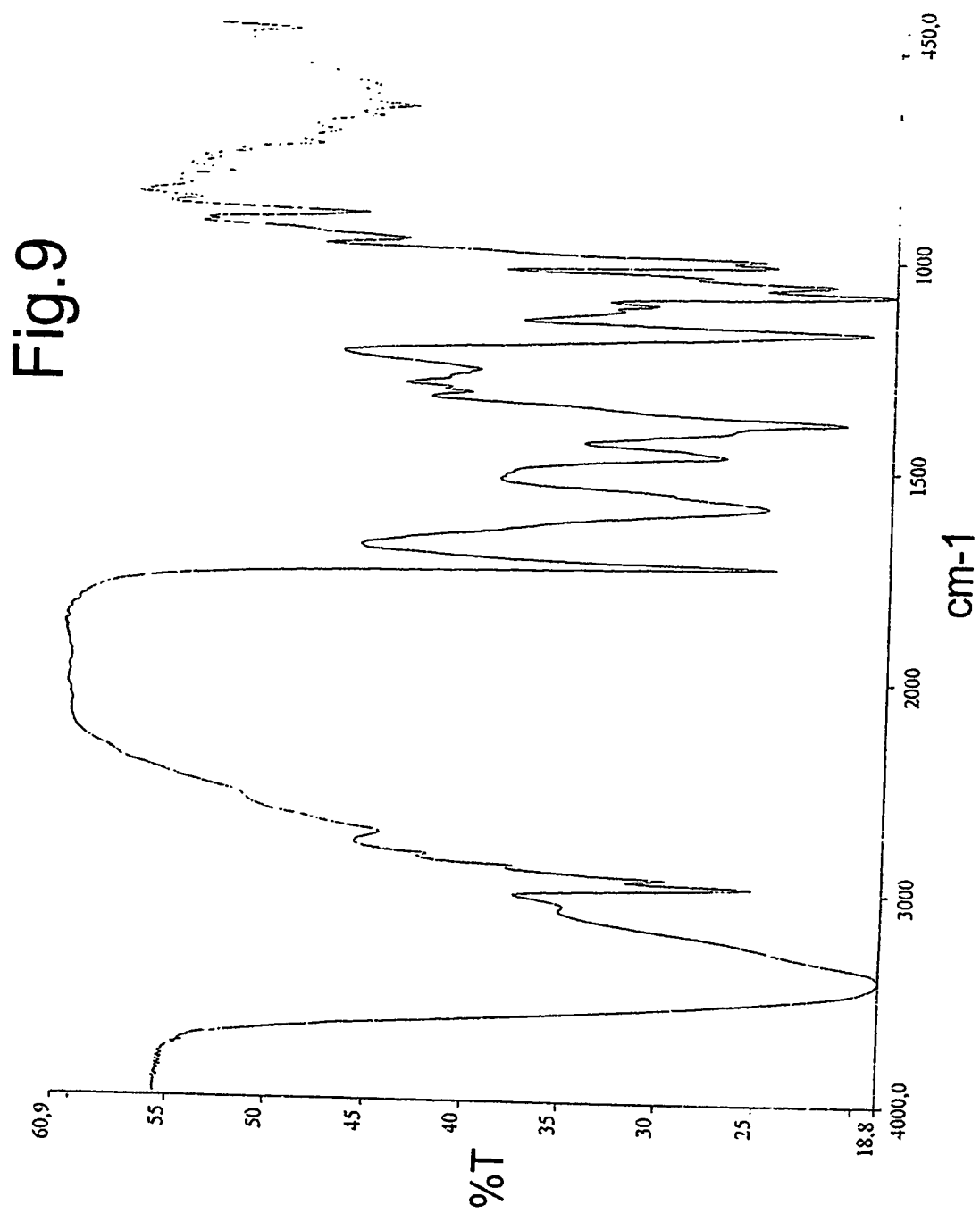


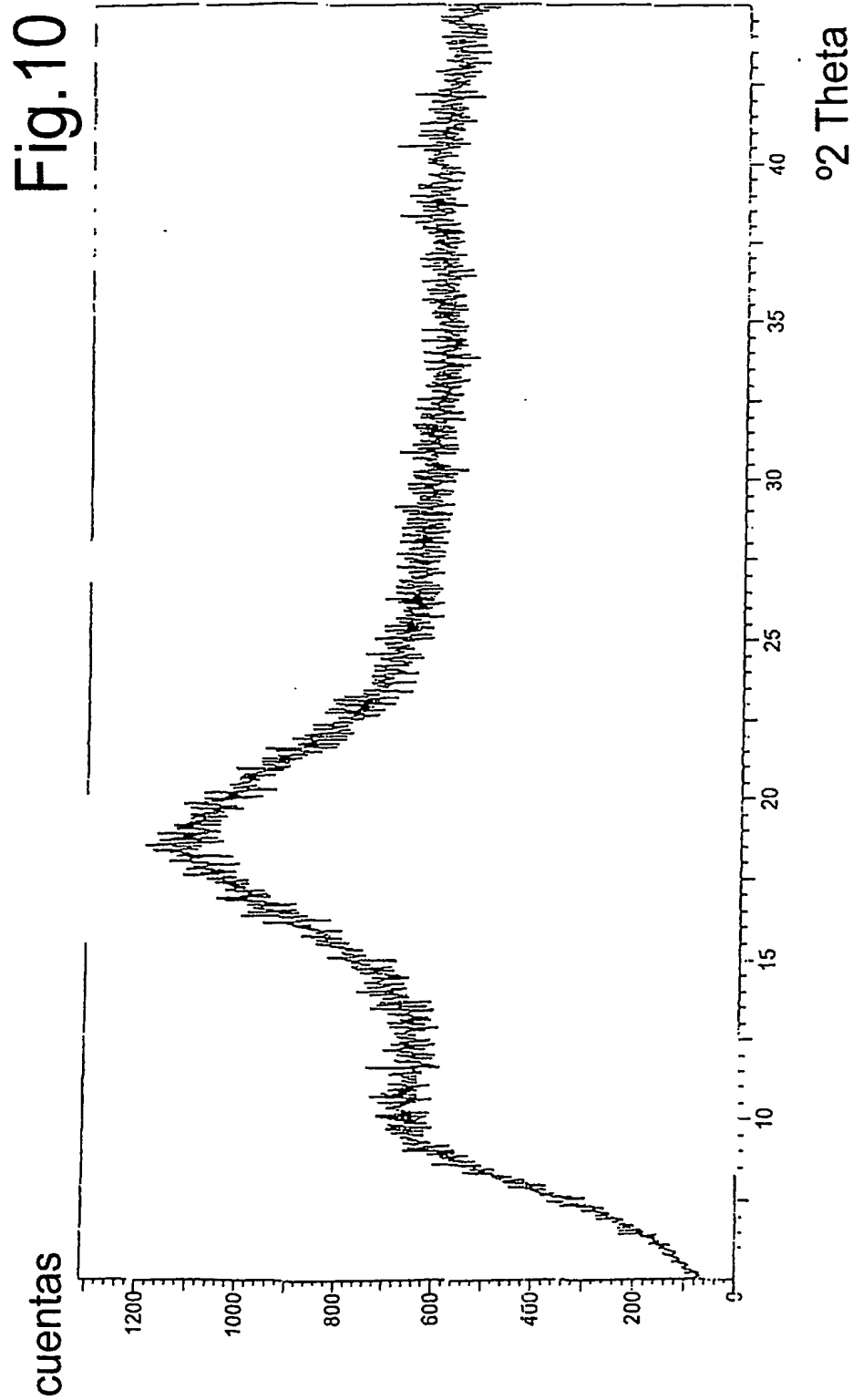
Fig.8








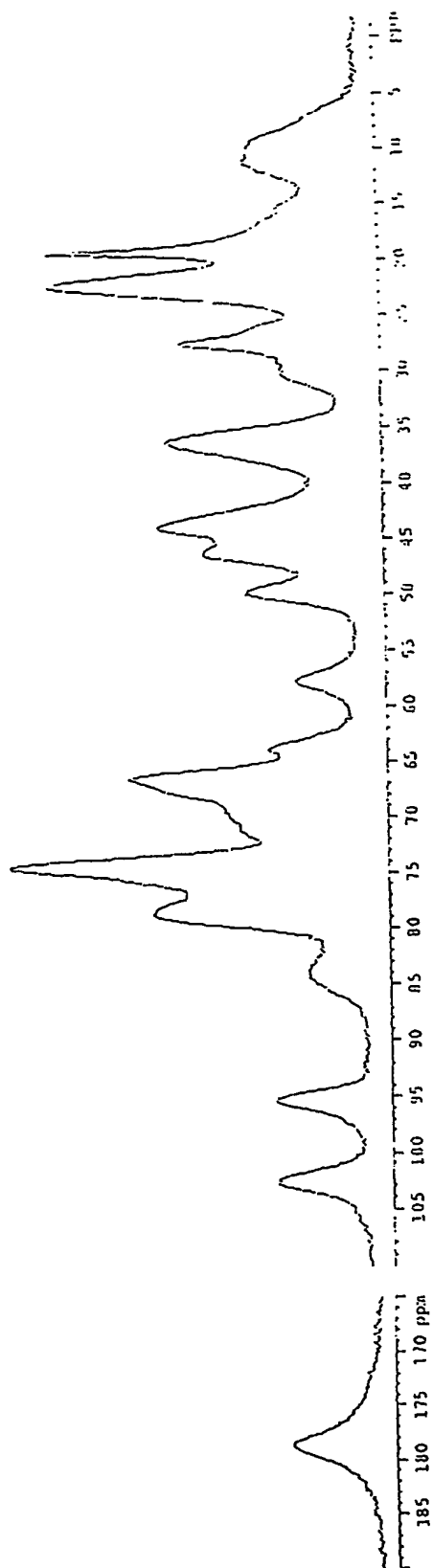
13C NMR (CDCl₃)

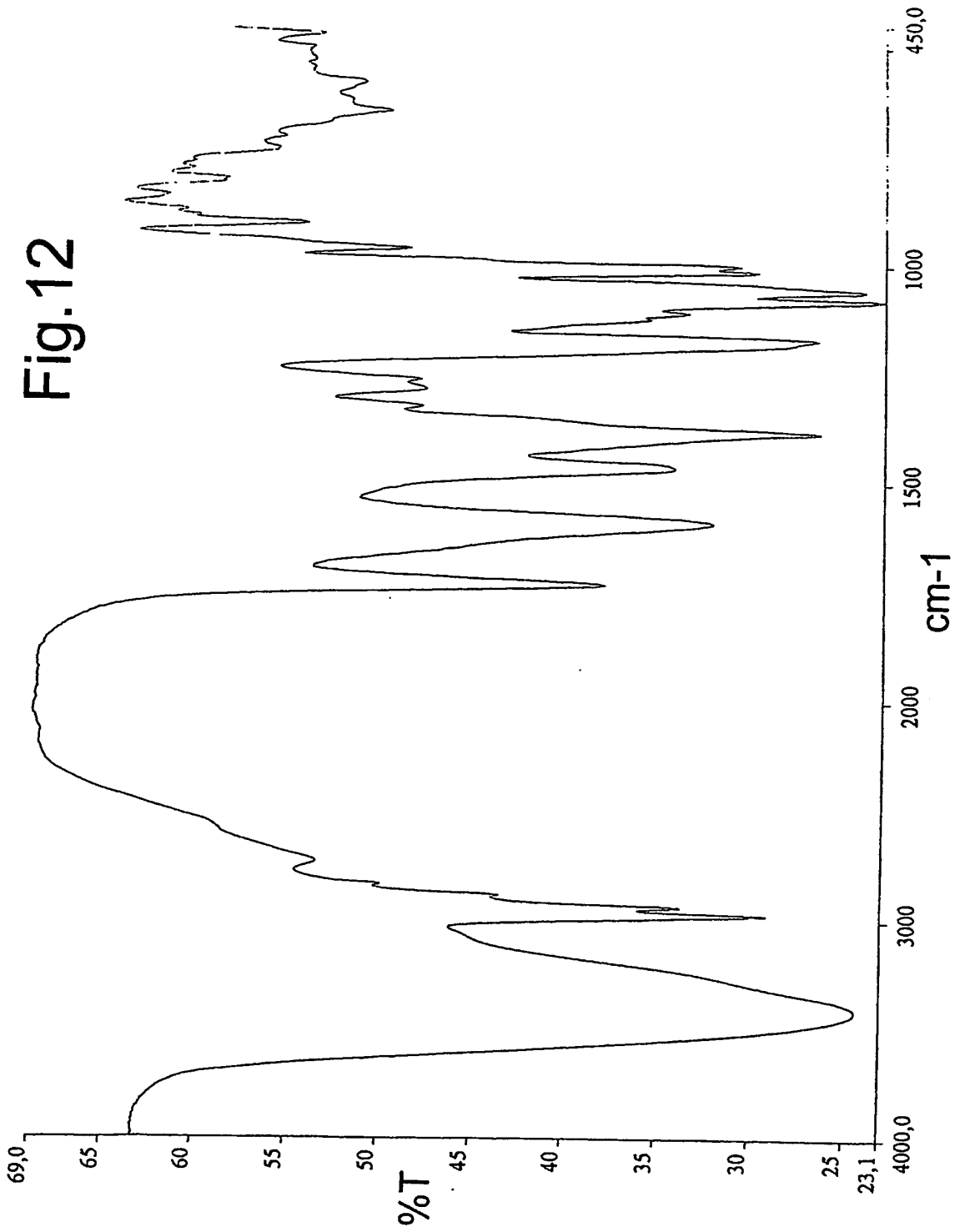


1450 0003 9 9







14.990 0003 9 99

Fig.13

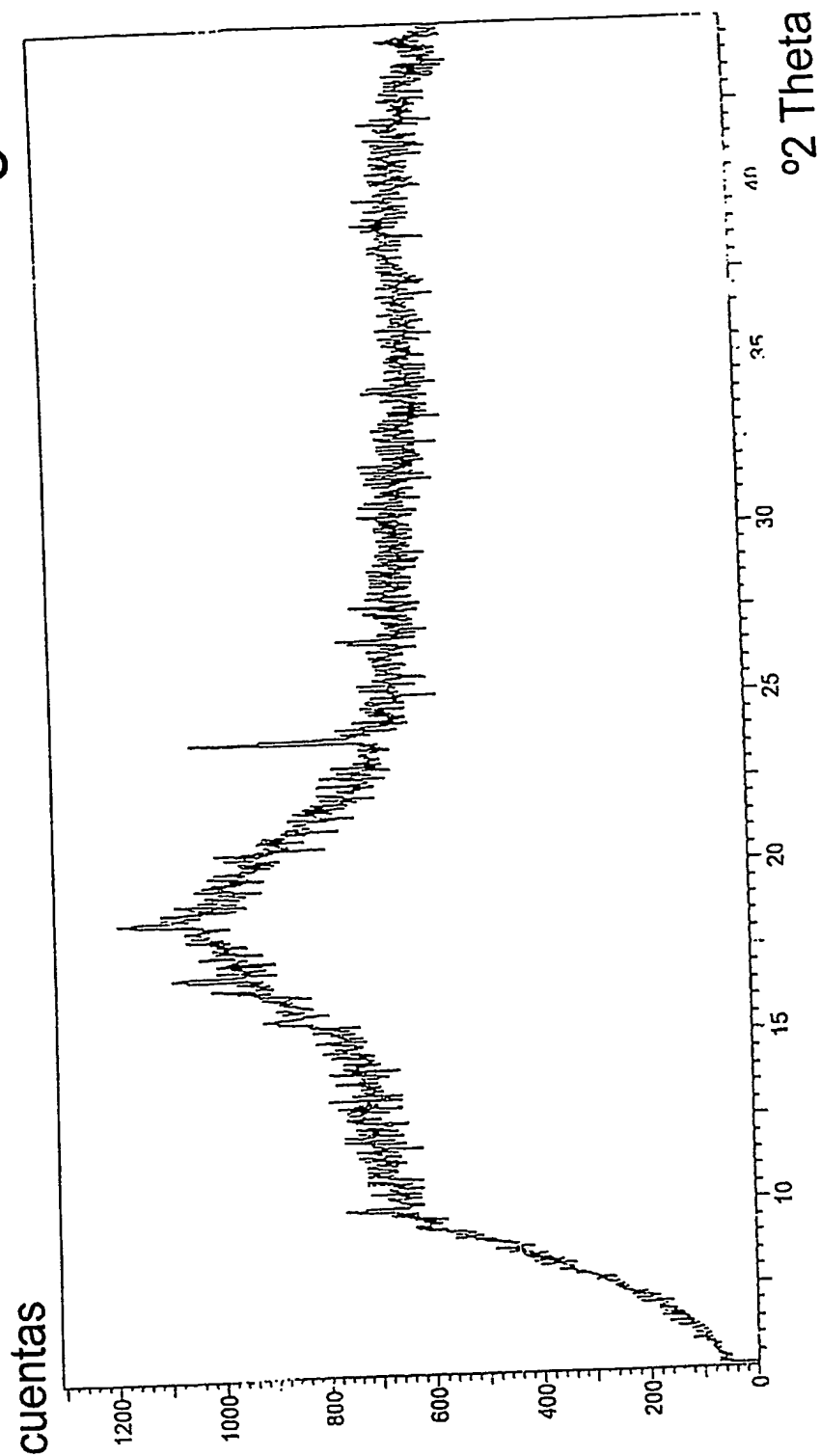
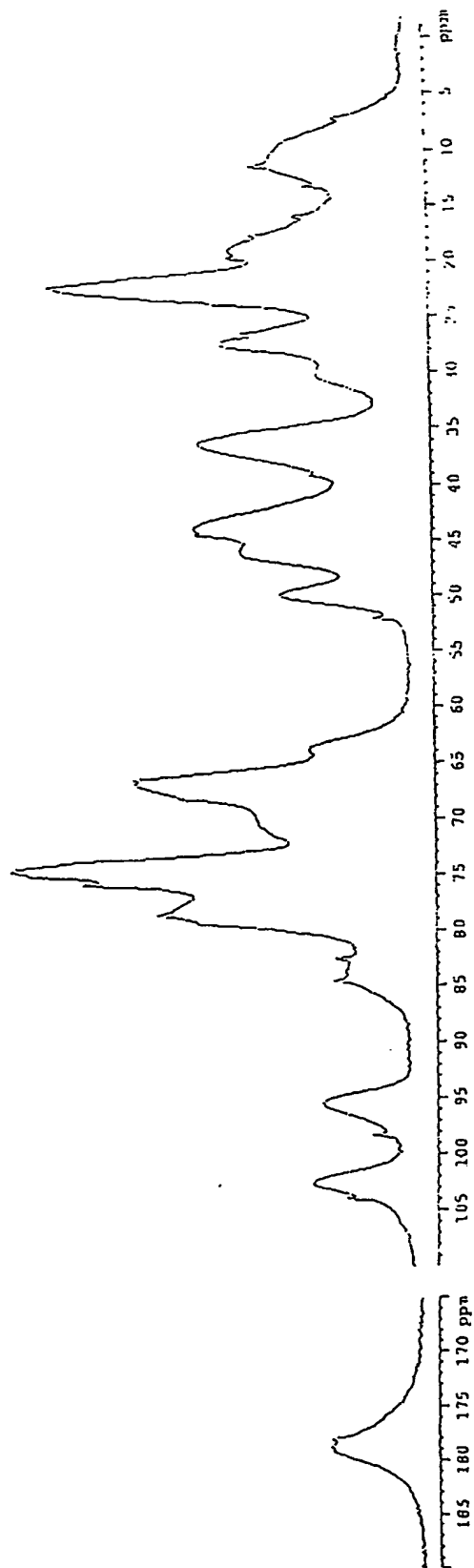
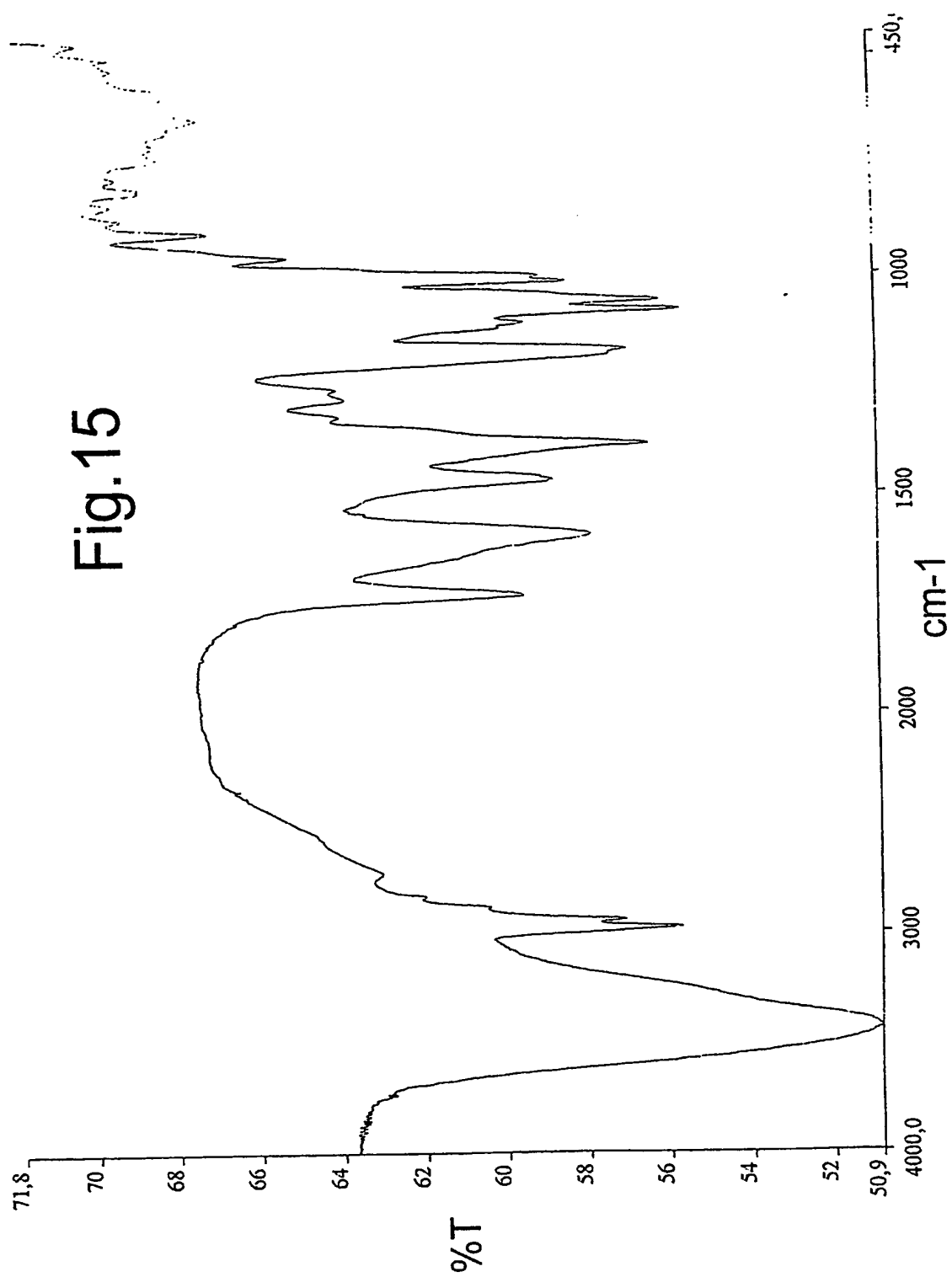


Fig.14





4439 0008 9 49

PCT/IB2004/001728

